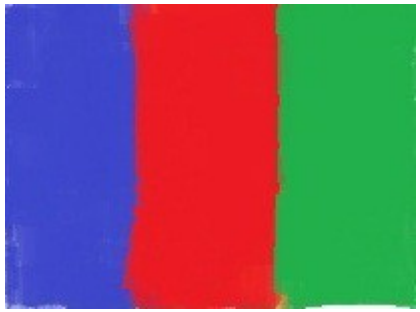


Le 12 Août 2026

Modélisation Multi-Échelle de la Forteresse Bactérienne :Un Formalisme Mathématique des Barrières du Biofilm de Pseudomonas aeruginosa et de leurs Implications Thérapeutiques

Auteur : Rachid ELAÏDI

Affiliation : Chercheur indépendant – Directeur de recherche Physique fondamentale – Spécialité : monde visible et ERE (Espace Rachid ELAÏDI / monde invisible) Plus de 150 publications universitaires Chercheur indépendant – Physique fondamentale et Biologie systémique

Dépôt disponible sur Researchgate en physique fondamentale

ORCID : 0000-0002-9599-4735

Résumé

Les infections chroniques à Pseudomonas aeruginosa représentent un défi majeur en raison de la formation de biofilms, des communautés bactériennes sessiles enrobées dans une matrice de polymères extracellulaires (EPS). Ces structures agissent comme de véritables "forteresses" biologiques, dont la résistance repose sur l'interaction de trois barrières principales :

une **barrière physique** (diffusion limitée des agents thérapeutiques), une **barrière chimique** (séquestration périphérique des antibiotiques) et une **barrière immunologique** (restriction de la motilité des macrophages et évasion de l'opsonisation). Cet article propose un formalisme mathématique intégré modélisant la dynamique du biofilm comme un système à multi-barrières, couplant les équations de diffusion-réaction avec piégeage, les modèles de marche aléatoire biaisée (PRW) pour la motilité des cellules immunitaires, et les lois de comportement viscoélastique pour la matrice d'EPS. Nous démontrons que la barrière immunologique constitue le pivot central du système, dont la défaillance permet l'installation et le renforcement des autres barrières. À partir de ce modèle, nous proposons des stratégies thérapeutiques "multi-couches" (phagothérapie personnalisée, nanoparticules biomimétiques, inhibiteurs du Quorum Sensing, probiotiques) visant à démanteler la forteresse en ciblant simultanément ses différentes composantes. Enfin, nous discutons de l'intégration des biomarqueurs (notamment le gène tesG) comme indicateurs prédictifs de l'état du biofilm et de l'efficacité thérapeutique, offrant ainsi un cadre pour une médecine personnalisée des infections à biofilm.

Mots-clés : Biofilm, Pseudomonas aeruginosa, Modélisation mathématique, Diffusion-réaction, Pression osmotique, Marche aléatoire biaisée, Barrière immunologique, Quorum Sensing, Phagothérapie, Nanoparticules, Probiotiques, Biomarqueurs, tesG, Médecine personnalisée, Infection nosocomiale, Résistance aux antibiotiques

---

1. Introduction : La Forteresse Bactérienne et l'Écart entre le Laboratoire et la Clinique

Les infections chroniques à Pseudomonas aeruginosa, en particulier chez les patients atteints de mucoviscidose ou en réanimation, représentent un défi thérapeutique majeur. La principale raison de la persistance de ces infections est la capacité

de la bactérie à former des **biofilms**, des communautés sessiles de micro-organismes enrobées dans une matrice de polymères extracellulaires (EPS) . Cette structure confère une résistance accrue aux antibiotiques et aux défenses de l'hôte, rendant l'éradication de l'infection quasi impossible avec les traitements standards .

La formation du biofilm est un processus dynamique et complexe, impliquant l'adhésion initiale des bactéries à une surface, la production de la matrice d'EPS, la maturation de la structure tridimensionnelle, et enfin la dispersion de cellules pour coloniser de nouveaux sites . La matrice d'EPS, composée de polysaccharides (comme l'alginate, le Psl et le Pel), de protéines et d'ADN extracellulaire, agit comme une barrière physique et chimique qui limite la pénétration des agents antimicrobiens et protège les bactéries de la réponse immunitaire de l'hôte .

L'échec récent de l'essai clinique de phase 2b BX004 de BiomX, qui testait un cocktail de bactériophages nébulisés contre P. aeruginosa chez des patients atteints de mucoviscidose, illustre parfaitement l'écart entre les résultats prometteurs obtenus in vitro et la réalité clinique. Si les phages avaient montré une efficacité contre le biofilm en laboratoire, leur passage à la clinique s'est heurté à des problèmes de sécurité et d'efficacité, soulignant la complexité de l'environnement pulmonaire infecté. La barrière physique du biofilm et sa capacité à moduler la réponse immunitaire locale semblent avoir été des facteurs clés de cet échec.

Un formalisme mathématique robuste est donc crucial pour comprendre, prédire et, à terme, surmonter ces obstacles. Cet article propose une synthèse des modèles mathématiques existants et développe un formalisme intégré pour décrire la dynamique des biofilms de P. aeruginosa, en mettant l'accent sur les trois barrières principales : physique, chimique et immunologique. L'objectif est de poser les bases d'un modèle prédictif qui pourrait guider le développement de nouvelles stratégies thérapeutiques.

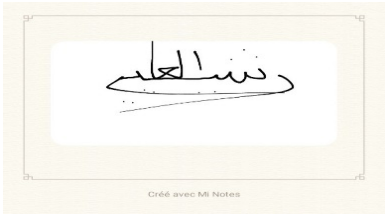
2. La Physique du Biofilm : Un Gel sous Pression et à Porosité Variable

Pour modéliser le biofilm, il est essentiel de le considérer comme un milieu complexe, souvent décrit comme un **gel biologique** composé d'EPS et d'eau, dans lequel les bactéries sont enserrées . La matrice d'EPS n'est pas un simple bouclier passif ; elle possède des propriétés rhéologiques (viscoélasticité) et peut gonfler ou se contracter en réponse à des changements dans son environnement.

2.1. Pression Osmotique et Transport de Solvant

La pression osmotique est une force motrice majeure qui dicte les échanges d'eau entre le biofilm et son environnement. En réponse à des gradients de concentration en nutriments ou en EPS, la matrice peut absorber ou expulser du solvant, provoquant un gonflement ou une contraction. La pression osmotique Π dans le biofilm est fonction de la fraction volumique en polymères (EPS) $\phi p(x,t)$ et peut être décrite par une loi de Flory-Huggins simplifiée :

$$\Pi(\phi p) = a^3 kBT[-\ln(1-\phi p) - \phi p - \chi \phi p^2]$$



où k_B est la constante de Boltzmann, T la température, a la taille d'un monomère et χ le paramètre d'interaction polymère-solvant.

Interprétation biologique : Une augmentation de la concentration en EPS (ϕ_p) génère une pression osmotique plus élevée, ce qui peut favoriser l'expansion du biofilm. Cette pression contribue à la "force de résistance" mécanique de la barrière, rendant la matrice plus difficile à pénétrer pour les agents thérapeutiques.

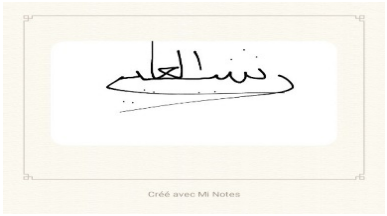
2.2. Mécanique du Milieu Continu et Viscoélasticité

La dynamique du biofilm peut être abordée par une approche de **milieu continu**. Le biofilm est modélisé comme une couche mince (film) dont l'épaisseur h et la quantité de biomasse ψ évoluent dans le temps et l'espace .

L'énergie libre du système F s'écrit comme une somme de contributions capillaires, élastiques et de mouillage :

$$F[h,\xi,\phi]=\int_\Omega [f_{cap}(h,\xi)+f_d(\xi)+f_w(h)+hf_m(h,\phi)]d\Omega$$

F[h,ξ,ϕ]=∫Ω[fcap(h,ξ)+fd(ξ)+fw(h)+hfm(h,ϕ)]dΩ



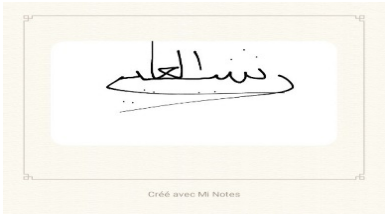
ϕ_h est la fraction volumique de biomasse, ξ le déplacement vertical du substrat et Ω la surface du film. Cette approche permet de coupler la croissance bactérienne, la production de matrice (EPS) et les flux osmotiques pour simuler l'étalement du biofilm sur une surface.

Un modèle viscoélastique linéaire peut décrire la réponse du biofilm lors d'un test de fluage (creep-recovery) :

La formule :

$$\sigma(t) = \int_0^t G(t-\tau)\,\dot{\varepsilon}(\tau)\,d\tau$$

σ(t)=∫0tG(t−τ) ε˙(τ) dτ



C'est l'**intégrale de Boltzmann** ou **intégrale de superposition**, qui décrit comment la contrainte σ (la force subie par le biofilm) à un instant t dépend de tout l'historique des déformations ε qu'il a subies.

Lecture détaillée de chaque terme

$\int_0^t$ Les bornes de l'intégrale : $\int_0^t$

- 0 correspond au **début de l'observation** : c'est le moment où l'on commence à appliquer une contrainte sur le biofilm. Pour un cas clinique, cela peut être le moment de la première administration du traitement (inhalation d'un phage, d'un antibiotique, etc.).
- t est l'**instant présent**, le moment où l'on mesure la contrainte résultante.

Interprétation biologique : Le biofilm "se souvient" de tout ce qui lui est arrivé depuis le début du traitement. Sa réponse mécanique à l'instant *t* est la somme de toutes les déformations passées, chacune ayant un effet qui persiste dans le temps avec un poids différent.

$G(t-\tau)$: Le noyau de relaxation (ou fonction mémoire)

- τ est un **instant passé** compris entre 0 et *t*. C'est une variable d'intégration muette qui parcourt tout l'historique.
- $t-\tau$ est le **temps écoulé** depuis cet instant passé jusqu'à l'instant présent.

Interprétation biologique :

- G est le **module de relaxation**. Il mesure la **capacité du biofilm à conserver la mémoire d'une déformation** subie à l'instant τ.

- Plus $t-\tau$ est grand (c'est-à-dire plus la déformation est ancienne), plus $G(t-\tau)$ est généralement petit. Cela signifie que le biofilm "oublie" progressivement les déformations anciennes. C'est la **relaxation de contrainte** : une propriété viscoélastique typique.
- Concrètement, un biofilm très visqueux (riche en EPS) aura une relaxation lente : il se souviendra longtemps des contraintes passées. Un biofilm plus rigide (riche en bactéries) aura une relaxation plus rapide.

---

3. $\dot{\varepsilon}(\tau)d\tau$ **: Le taux de déformation instantané**

- $\dot{\varepsilon}(\tau)$ est la **dérivée de la déformation** par rapport au temps, évaluée à l'instant passé τ. C'est la **vitesse de déformation** à cet instant.
- $d\tau$ est un intervalle de temps infinitésimal autour de cet instant.

Interprétation biologique :

- $\dot{\varepsilon}(\tau)$ représente la **vitesse à laquelle le biofilm est déformé** à l'instant τ. Cette déformation peut être due à :
  - La **croissance** du biofilm (expansion).
  - Une **contraction** osmotique (perte d'eau).
- Une **contrainte externe** : action d'un phage (fragmentation), d'un antibiotique (déstructuration), d'un frottement (mucus, ventilation).
- $\dot{\varepsilon}(\tau)d\tau$ est donc la **variation infinitésimale de déformation** qui s'est produite pendant l'intervalle de temps $d\tau$ autour de l'instant τ.

---

4. ε : La déformation

- ε est la **déformation** (ou strain) du biofilm. C'est une mesure relative du changement de forme ou de taille du biofilm par rapport à son état initial.

Interprétation biologique :

- ε peut représenter :
  - L'**épaisseur du biofilm** : une augmentation d'épaisseur correspond à une déformation positive.
  - La **compaction** : un biofilm qui se densifie (perte de volume) a une déformation négative.
  - L'**étalement** sur une surface : une augmentation de surface correspond à une déformation de cisaillement.

Lecture de la variation $\dot{\varepsilon}(\tau)$ en biologie :

- $\dot{\varepsilon}(\tau) > 0$: le biofilm est en expansion à l'instant τ. Cela peut correspondre à une phase de croissance active ou à un gonflement osmotique.
- $\dot{\varepsilon}(\tau) < 0$: le biofilm se contracte. Cela peut correspondre à une déshydratation, à un effondrement partiel, ou à la destruction de la matrice par un agent anti-biofilm.
- $\dot{\varepsilon}(\tau) = 0$: le biofilm est stable à cet instant (ni croissance, ni destruction).

Synthèse de l'intégrale en biologie

L'intégrale de Boltzmann peut donc se lire ainsi :

> **"La contrainte σ mesurée dans le biofilm à l'instant t est la somme pondérée de toutes les vitesses de déformation $\dot{\varepsilon}$ qu'il a subies depuis le début du traitement (instant 0). Chaque déformation passée contribue avec un poids $G(t-\tau)$ qui dépend de son âge : plus elle est ancienne, moins elle influence la contrainte actuelle."**

🧪 Exemple concret pour un patient

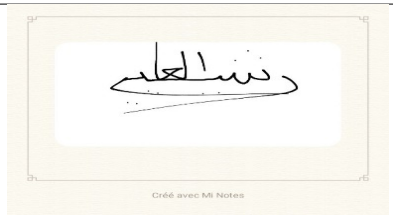
Supposons qu'un patient immunodéprimé reçoive une **phagothérapie inhalée** à l'instant $t=0$. La déformation ε du biofilm est alors une combinaison de :

1. **Croissance naturelle** (expansion lente) avant le traitement.
2. **Gonflement osmotique** dû aux changements de concentration locale.
3. **Fragmentation** par les phages (déformation rapide et négative, c'est-à-dire une contraction/destruction de la matrice).
4. **Relaxation** progressive après le traitement.

L'intégrale de Boltzmann capture l'effet de tous ces événements passés sur la contrainte mécanique actuelle du biofilm, qui détermine sa **résistance à la pénétration** des futurs agents thérapeutiques.

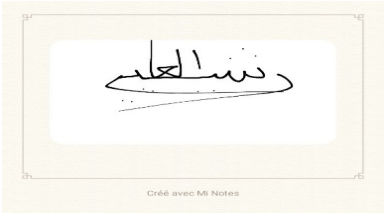
En résumé pour votre formalisme

Symbole	Signification mathématique	Signification biologique
$\sigma(t)$	Contrainte à l'instant présent	Force de résistance mécanique du biofilm
$\int_0^t$	Intégrale de l'instant initial à l'instant présent	Historique complet des déformations subies
$G(t-\tau)$	Fonction mémoire / module de relaxation	Capacité du biofilm à "se souvenir" d'une déformation passée
$\dot{\varepsilon}(\tau)$	Vitesse de déformation à l'instant passé	Taux d'expansion, de contraction ou de destruction du biofilm
$d\tau$	Intervalle de temps infinitésimal	Chaque instant du passé est pris en compte



Cette formulation permet donc de modéliser la réponse mécanique du biofilm comme un **système dynamique avec mémoire**, ce qui est essentiel pour prédire comment il va évoluer sous l'effet d'un traitement multi-couche.

$\sigma(t)$ est la contrainte, $\varepsilon(t)$ la déformation et $G(t)$ le module de relaxation.



Interprétation biologique : La viscoélasticité du biofilm (sa capacité à se déformer sous contrainte et à revenir partiellement à sa forme initiale) influence sa résistance mécanique. Un biofilm plus rigide (module élastique élevé) sera plus difficile à fragmenter par des agents mécaniques ou par l'action de phages.

---

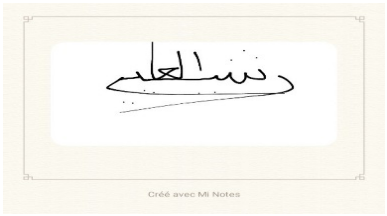
3. La Barrière Physico-Chimique : Diffusion, Séquestration et Résistance

Cette barrière est la conséquence directe de la structure du biofilm. Elle se manifeste par une **résistance de transport** (diffusion limitée) et une **résistance d'absorption** (séquestration des agents thérapeutiques).

3.1. Le Formalisme de la Diffusion-Réaction avec Piégeage

La concentration de l'agent thérapeutique $C(x,t)$ (antibiotique, phage) à l'intérieur du biofilm est régie par une équation de diffusion-réaction avec piégeage. Cette équation est une équation aux dérivées partielles (EDP) parabolique (de type diffusion) qui incorpore des termes de source et de puits :

$$\frac{\partial C}{\partial t} = \frac{\partial}{\partial x}\left(D(x)\frac{\partial C}{\partial x}\right) - \alpha C(S(x) - CA) - \kappa C$$



Où :

- $D(x) = D0 \cdot \phi(x)$ est un **coefficient de diffusion effectif**. $D0$ est la diffusivité dans l'eau, et $\phi(x)$ est la **porosité du biofilm**, qui varie avec la densité bactérienne .
- Le terme $-\alpha C(S(x) - CA)$ représente la **séquestration** de l'agent par des sites de liaison $S(x)$. La concentration de ces sites est plus élevée à la périphérie, formalisée par une fonction croissante : $S(x) = \xi x a + \eta$, avec $\xi > 0$.
- Le terme $-\kappa C$ est la **dégradation naturelle** de l'agent dans le biofilm.

Interprétation biologique :

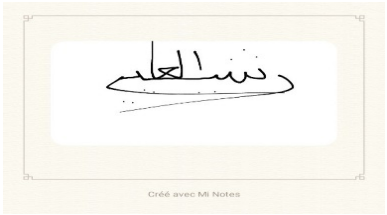
- **Porosité** $\phi(x)$: La matrice du biofilm est hétérogène. La périphérie est généralement plus poreuse (moins dense en bactéries) que le cœur du biofilm. Un biofilm mature a un cœur avec ϕ faible, donc D faible, ce qui entrave la pénétration des traitements.
- **Séquestration périphérique** $S(x)$: Les exopolysaccharides comme le Psl et le Pel créent un "mur" chimique à la surface du biofilm. Les antibiotiques chargés positivement (comme la tobramycine) s'y lient, ce qui réduit leur concentration au cœur du biofilm . Un modèle hétérogène de transport de masse a montré que ce mécanisme de séquestration périphérique, combiné à l'exclusion de volume due à la porosité variable, reproduit fidèlement les données expérimentales d'accumulation de la tobramycine .

3.2. Conditions aux Limites : Les Lignes de Démarcation

Les frontières du biofilm sont des éléments clés de la modélisation.

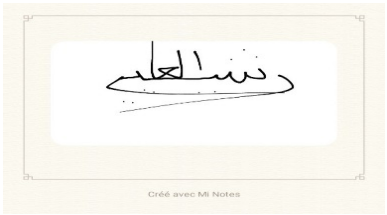
- **Interface biofilm-substrat (x=0)** : Le substrat solide est une barrière infranchissable pour l'agent. On applique une **condition de flux nul** (ou de Neumann homogène) :

$$\left.\frac{\partial C}{\partial x}\right|_{x=0} = 0$$



- **Interface biofilm-liquide (x=L)** : La frontière supérieure est mobile, son évolution étant notée $L(t)$. Une condition de Robin est souvent appliquée pour modéliser le passage de la solution externe vers le biofilm :

$$-D(L)\frac{\partial C}{\partial x}\Big|_{x=L} = k(C_{bulk} - C(L))$$



Où k est le coefficient de transfert de masse à l'interface et C_{bulk} la concentration dans la phase liquide externe.

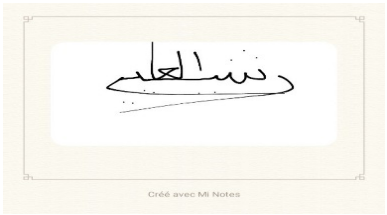
Interprétation biologique : Ces conditions aux limites représentent les **lignes de démarcation** de la forteresse. La condition de flux nul en bas signifie que le substrat est une barrière infranchissable. La condition de Robin en haut décrit l'entrée des agents thérapeutiques dans le biofilm. La frontière mobile $L(t)$ reflète la croissance du biofilm, qui repousse constamment la limite à atteindre.

3.3. Quantification de la Résistance : Le Degré de Séquestration

On définit le **degré de séquestration** $Se(t)$ comme :

$$Se(t) = \frac{C(L,t) - C(0,t)}{C(L,t)}$$

$$Se(t) = C(L,t) - C(0,t)C(L,t)$$



Si Se proche de 1 signifie que presque tout le médicament est piégé à la surface et que le cœur n'est pas atteint .

---

4. La Barrière **Immunologique** : Le Pivot du Système

La barrière immunologique est le mécanisme fondamental qui permet au biofilm de s'installer et de persister. Elle agit à deux niveaux principaux : un **masquage biochimique** (évasion de l'opsonisation) et une **restriction physique de la motilité** des phagocytes .

4.1. La Restriction de la Motilité des Macrophages : Modèle de Marche Aléatoire Biaisée (PRW)

L'exopolysaccharide **Psl** du biofilm de Pseudomonas aeruginosa crée un environnement adhésif qui ralentit la migration des macrophages, réduisant leur capacité à phagocyter les bactéries . Le mouvement des macrophages peut être modélisé par une **marche aléatoire biaisée (Biased Random Walk - BRW)**, qui capture la notion de "motilité frustrée" .

Le coefficient de diffusion effectif des macrophages $D_{macro}(x)$ dépend de la concentration locale de Psl, notée $P(x)$:

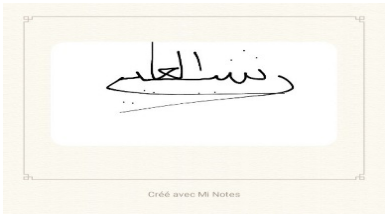
$$D_{macro}(x) = D_{macro,0} \cdot \exp(-\lambda P(x))$$

Où $D_{macro,0}$ est la diffusivité en l'absence de biofilm et λ un coefficient de sensibilité.

L'équation d'évolution de la densité de macrophages $M(x,t)$ s'écrit alors :

$$\frac{\partial M(x,t)}{\partial t} = \nabla \cdot (D_{macro}(P(x,t)) \nabla M(x,t)) + \chi \nabla \cdot (M \nabla \log(C_{chimio}))$$

$\frac{\partial M(x,t)}{\partial t} = \nabla \cdot (D_{macro}(P(x,t)) \nabla M(x,t)) + \chi \nabla \cdot (M \nabla \log(C_{chimio}))$



Où le second terme représente la **chimiotaxie** (attraction vers le site de l'infection par des signaux chimiques).

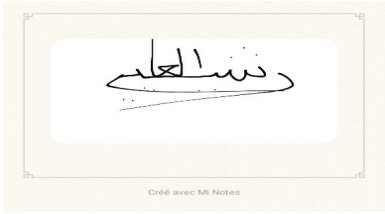
Interprétation biologique :

- $D_{macro,0}$ est la mobilité des macrophages dans un environnement sain.
- χ quantifie l'impact du Psl sur la motilité.
- **Conséquence pour le patient :** Plus le biofilm est dense (P élevé), plus *Dmacro* est faible. Les macrophages sont "frustrés" et ne peuvent plus atteindre le cœur de l'infection. Des observations expérimentales sur différents mutants de biofilm ont montré que les macrophages sont fortement ralentis sur un biofilm sauvage (PAO1) et **immobilisés** sur un biofilm hyper-producteur de matrice (mutant ΔwspF) . En revanche, leur motilité est restaurée sur un mutant déficient en Psl (ΔwspFΔpslBCD) .

4.2. L'Évasion de l'Opsonisation

Le biofilm, via le Psl, empêche également la reconnaissance des bactéries par les protéines du complément, bloquant ainsi l'opsonisation. La concentration effective en opsonines *Oeff* peut être modélisée comme une fonction décroissante de la concentration en Psl :

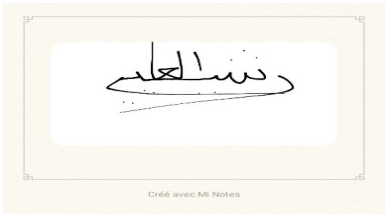
$$O_{eff}(x,t) = \frac{O_0}{1+\beta P(x,t)}$$



où O_0 est la concentration en opsonines en l'absence de biofilm et β un coefficient d'inhibition.

Le taux de phagocytose des bactéries B par les macrophages M s'écrit alors comme un terme de Michaelis-Menten dépendant de *Oeff* :

Taux de phagocytose=$kphag \cdot M(x,t) \cdot B(x,t) \cdot Oeff(x,t) + KOOeff(x,t)$



Interprétation biologique : Lorsque le biofilm produit beaucoup de Psl, *Oeff* diminue, et la phagocytose est ralentie. Le système immunitaire du patient est "aveuglé" et ne peut pas éliminer efficacement l'infection.

4.3. La Barrière Immunologique comme Pivot

La barrière immunologique est le pivot central du système pour plusieurs raisons :

1. **Elle permet les autres barrières :** En affaiblissant l'immunité du patient (masquage + piégeage), elle permet au biofilm de s'épaissir et de se solidifier sans opposition. La **résistance par diffusion** (barrière physique) et la **séquestration périphérique** (barrière chimique) deviennent alors des problèmes majeurs.
2. **Elle est la cible des thérapies les plus prometteuses :** Les stratégies de "greffe d'écosystème" (probiotiques) ou de phagothérapie visent à restaurer l'efficacité de l'immunité du patient en dégradant la matrice du biofilm, en démasquant les bactéries, ou en renforçant les défenses de l'hôte.
3. **Elle est quantifiable :** Le coefficient de restriction $Rimmun = Dmacro(\Delta psl) Dmacro(\text{sauvage})$ permet de quantifier l'intensité de la barrière.

5. Intégration des Biomarqueurs : Vers une Médecine Personnalisée

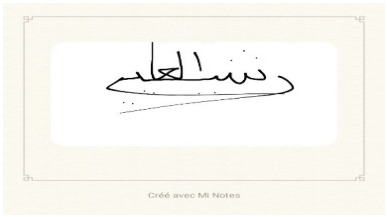
Le formalisme mathématique ne serait pas complet sans l'intégration de **biomarqueurs**, des quantités mesurables qui indiquent l'état du biofilm et l'efficacité thérapeutique.

5.1. Le Biomarqueur Clé : tesG

L'expression du gène tesG de Pseudomonas aeruginosa a été identifiée comme un biomarqueur prédictif fiable pour les infections pulmonaires chroniques à biofilm. L'expression de tesG est corrélée à une augmentation de la mortalité, de la durée d'hospitalisation et de la réponse inflammatoire systémique.

On peut ajouter une variable d'état $T(x,t)$ représentant l'expression locale de tesG :

$$\frac{\partial T}{\partial t} = \alpha \cdot B(x,t) \cdot f_{\text{biofilm}}(x,t) - \delta_T T$$



Où α est le taux de production de tesG par les bactéries en biofilm, $f_{biofilm}$ une fonction qui vaut 1 lorsque les conditions sont favorables à la formation d'un biofilm fort, et δT le taux de dégradation.

Interprétation biologique et lecture à chaque stade :

- **Stade précoce (infection aiguë)** : B est faible, $f_{biofilm}$ est petit, donc l'expression de tesG est basse.
- **Stade d'installation du biofilm (transition)** : La production de tesG augmente. Une élévation de T est un signal d'alarme précoce.
- **Stade chronique établi (biofilm mature)** : Des niveaux élevés de T indiquent un pronostic plus sombre et que les barrières (immunologique, physique) sont à leur maximum.

5.2. Autres Biomarqueurs

D'autres gènes régulateurs ont été associés à la formation de biofilm (comme algD, pelB, phzF, rhlA). Une analyse de leur expression relative pourrait donner une "empreinte digitale" de l'état du biofilm.

---

6. Synthèse : Le Modèle Intégré et ses Implications Thérapeutiques

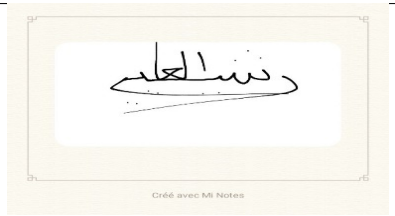
Le formalisme mathématique complet couple :

1. La **dynamique des bactéries B** dans le biofilm.
2. La **densité de macrophages M**, avec un coefficient de diffusion *Dmacro*(*P*) qui capture la motilité frustrée.
3. La **phagocytose**, dépendante de l'opsonisation effective *Oeff*(*P*).
4. La **production de biomarqueurs T** (tesG).

Ce modèle permet de concevoir des stratégies thérapeutiques "multi-couches" ciblant simultanément les différentes barrières :

Stratégie	Cible dans le modèle	Mécanisme
Phagothérapie personnalisée	Barrière physique	Désintègre la matrice du biofilm, réduit la densité bactérienne *B* et restaure la sensibilité aux antibiotiques.
Nanoparticules biomimétiques	Barrière physique et chimique	Pénètrent le biofilm, inhibent le Quorum Sensing (réduisant la production de Psl *P*), et libèrent des agents antibactériens.
Inhibiteurs du Quorum Sensing	Barrière chimique et immunologique	Réduisent la production de Psl (*P*), ce qui diminue la séquestration (*S*(*x*)) et augmente la motilité des macrophages (*Dmacro*) et l'opsonisation (*Oeff*).
Probiotiques (greffe d'écosystème)	Barrière immunologique	Restaurent l'équilibre écologique, modulent la réponse immunitaire, et produisent des métabolites anti-biofilm.
Agents anti-biofilm (ex: CMTX-101)	Barrière physique	Disloquent spécifiquement la structure du biofilm.

Stratégie	Cible dans le modèle	Mécanisme
Nanosonosensibilisateurs	Barrière physique et immunologique	Génèrent des ROS pour attaquer le biofilm et libèrent des ions pour induire la ferroptose bactérienne.



7. Cas de Base : Pneumonie Nosocomiale à P. aeruginosa MDR

Le modèle s'applique à un cas clinique fréquent : la **pneumonie nosocomiale à Pseudomonas aeruginosa multi-résistant (MDR)** chez un patient immunodéprimé.

- **Site d'infection** : Poumon profond (alvéoles, bronches), avec barrière de mucus.
- **Profil de la souche** : MDR ou PDR, formatrice de biofilm dense (résistance phénotypique).
- **État immunitaire** : Immunodéprimé (neutropénique).

Pour ce cas, une stratégie combinée est nécessaire :

1. **Attaque de la forteresse** : Phagothérapie personnalisée par inhalation pour fragmenter le biofilm.
2. **Désarmement bactérien** : Administration d'inhibiteurs du Quorum Sensing (nanoparticules) pour empêcher la reconstitution du biofilm.
3. **Restauration écologique** : Probiotiques par inhalation pour "greffer" un écosystème protecteur.

4. **Potentialisation immunitaire** : Utilisation de nanosonosensibilisateurs pour compenser la défaillance du système immunitaire.

---

8. Conclusion

La modélisation mathématique des biofilms a fait des progrès considérables. L'intégration des concepts d'osmose, de mécanique des films minces, de diffusion-réaction, d'interactions immunitaires (marche aléatoire biaisée) et de biomarqueurs dans un cadre unique est un défi mais aussi une nécessité pour combler l'écart entre le laboratoire et la clinique. Le développement de tels modèles est la clé pour concevoir des thérapies innovantes et pour les évaluer virtuellement avant des essais cliniques coûteux, évitant ainsi des échecs comme celui de BX004. La barrière immunologique, en tant que pivot du système, représente la cible thérapeutique la plus prometteuse pour restaurer la capacité du patient à combattre l'infection.

---

9. Bibliographie

1. Jones, A.-A. D., III. (2026). Biofilms: Modeling nanomaterial-biofilm transport dynamics and microbiome-immune dynamics. NITMB Seminar Series, Northwestern University.
2. Bournes, R., Hingley-Wilson, S., Guo, B., et al. (2026). Agent-based modeling of erosion and sloughing during growth of Pseudomonas aeruginosa biofilms. npj Biofilms and Microbiomes. https://doi.org/10.1038/s41522-026-01052-1
3. (2025). Biased random walk modeling of macrophage motility on Pseudomonas aeruginosa biofilms. bioRxiv. https://doi.org/10.1101/2025.03.11.642532
4. Chopp, D. L., Kirisits, M. J., Moran, B., & Parsek, M. R. (2002). A mathematical model of quorum sensing in a growing bacterial biofilm. Journal of Industrial Microbiology and Biotechnology, 29(6), 339-346. https://doi.org/10.1038/sj.jim.7000316
5. Anguige, K., King, J. R., & Ward, J. P. (2006). A multi-phase mathematical model of quorum sensing in a maturing Pseudomonas aeruginosa biofilm. Mathematical Biosciences, 203(2), 240-276. https://doi.org/10.1016/j.mbs.2006.05.009
6. Tseng, B. S., et al. (2023). Heterogenous biofilm mass-transport model replicates periphery sequestration of antibiotics in Pseudomonas aeruginosa PAO1 microcolonies. Proceedings of the National Academy of Sciences, 120(47), e2312995120. https://doi.org/10.1073/pnas.2312995120
7. Nooranidoost, M., Cogan, N. G., Stoodley, P., Gloag, E. S., & Hussaini, M. Y. (2023). Bayesian estimation of Pseudomonas aeruginosa viscoelastic properties based on creep responses of wild type, rugose, and mucoid variant biofilms. Biofilm, 100133.
8. Cogan, N. G., Harro, J. M., Stoodley, P., & Shirtliff, M. E. (2016). Predictive Computer Models for Biofilm Detachment Properties in Pseudomonas aeruginosa. mBio, 7(3). https://doi.org/10.1128/mBio.00237-16

9. Chihara, K., Matsumoto, S., Kagawa, Y., & Tsuneda, S. (2015). Mathematical modeling of dormant cell formation in growing biofilm. Frontiers in Microbiology.
10. Croft, J. M. Mathematical models of quorum sensing in bacterial biofilms. IEEE Xplore.
11. Dzianach, P. A., Dykes, G. A., Strachan, N. J. C., Forbes, K. J., & Pérez-Reche, F. J. (2019). Challenges of biofilm control and utilization: lessons from mathematical modelling. Journal of the Royal Society Interface, 16(155), 20190042. https://doi.org/10.1098/rsif.2019.0042
12. Mattei, M. R., Frunzo, L., D'Acunto, B., Pechaud, Y., Pirozzi, F., & Esposito, G. (2018). Continuum and discrete approach in modeling biofilm development and structure: a review. Journal of Mathematical Biology, 76(4), 945-1003.
13. Vaughan, B. L., Jr., Smith, B. G., & Chopp, D. L. (2010). The influence of fluid flow on modeling quorum sensing in bacterial biofilms. Bulletin of Mathematical Biology, 72(5), 1143-1165. https://doi.org/10.1007/s11538-009-9485-8